DOL - Dor On Line
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP
Universidade de Brasília - Campus de Ceilândia

ISSN: 2446-6670

Edição de Junho de 2017
Ano 17 - Número 203

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 3, n. 11 (Junho/Julho 2017) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 203

Chamada da Edição

Caros leitores do Boletim Dor On Line, nesta edição apresentamos um editorial sobre a atuação do Fator de Crescimento do Nervo (NGF) na dor e implicações. Em nossa seção de Divulgação Científica trazemos a vocês um vídeo sobre enxaqueca, com pesquisadores e médicos da FMRP-USP. Temos, também, alertas sobre o uso de fentanil em bebês prematuros; a influência do trabalho após lesão cervical; uma meta-análise do uso da pregabalina na dor pós-operatória crônica; uma análise dos fatores biopsicossociais relacionados à dor em crianças e adolescentes. Em nossa seção de Ciência e Tecnologia temos alertas tratando de novas propostas no controle dos efeitos adversos de opioides, um novo fármaco desenhado computacionalmente e um novo esquema terapêutico em receptores μ. Temos também um inibidor da quinase G-1α no tratamento da dor e o uso do NGF em um modelo de dor pós-operatória. Boa leitura!

Editorial do mês:

Terapia anti-NGF: uma das propostas que estão na mesa para o controle da dor

Mani Indiana Funez *

Para o tratamento das manifestações dolorosas cuja inflamação e consequente produção de NGF – Fator de Crescimento do Nervo estão presentes, a terapia anti-NGF parece ser uma proposta promissora num futuro não tão distante. Alguns estudos clínicos têm demonstrado que fármacos da família do tanezumab (anticorpo monoclonal

anti-NGF) podem ser eficazes para o tratamento de dor da osteoartrite, neuropatia diabética, dor que acompanha o câncer de ossos e outras. Os resultados são promissores não somente pela eficácia, mas porque uma única dose apresentou efeito por várias semanas. No entanto, tem-se observado osteonecrose e artroplastia total precoce de joelho em humanos após o tratamento com esta terapia. A associação destes fármacos com inibidores da ciclooxigenase (anti-inflamatórios não esteroidais - AINES) não protegeu os indivíduos da amostra contra o efeito descrito acima. Também merece atenção os possíveis efeitos centrais da terapia com anticorpos anti-NGF. Por exemplo, verificou-se efeito interessante com tratamento preventivo e avaliação comportamental após cirurgia ortopédica em camundongos, onde os animais tratados apresentaram maior exploração vertical e deambulação espontâneas (Alerta “Possível papel para o NGF na dor pós-operatória ortopédica” nesta edição, seção C&T). Apesar disso, o trabalho não demonstrou claramente se este efeito foi devido à analgesia efeito desejado ou a possíveis ações centrais com impacto no movimento - efeito indesejado que poderia contribuir para lesões articulares. Os efeitos em longo prazo, considerando-se que muitas condições dolorosas são crônicas também precisam ser considerados.

O NGF é uma neurotrofina com papel fisiológico na sobrevivência neuronal, mas também papel na fisiopatologia de várias condições neuro-inflamatórias. A ausência de efeito do NGF durante o desenvolvimento pode levar a alterações importantes no sistema nervoso sensorial periférico associado ao processamento doloroso e ao sistema nervoso autônomo simpático. Em indivíduos adultos a expressão de NGF e de seus receptores pode estar aumentada em estados patológicos como as dores crônicas enquanto que em condições normais o NGF é pouco expresso. Vários trabalhos da área básica e também clínica

têm demonstrado seu papel, o que forneceu subsídios para o desenvolvimento de propostas de tratamento como a descrita acima para condições dolorosas como alternativas aos corticoides, AINEs e opioides.

Referências:

- Bannister, K; Kucharczyk, M; Dickenson, AH. Hopes for the Future of Pain Control. Pain Ter. 2017. 23 May.
- Denk, F; Bennett, DL; McMahon, S B. Nerve Growth Factor and Pain Mechanisms. Annu. Rev. Neurosci. 2017. 40:307–25.
- Majuta, LA; Guedon, J-MG; Mitchell, SAT; Ossipov, MH; Mantyh, PW. Anti–nerve growth factor therapy increases spontaneous day/night activity in mice with orthopedic surgery–induced pain. PAIN 158 (2017) 605–617.

---

* Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

1. Fentanil pode influenciar o desenvolvimento infantil

Estudo em pré-maturos mostra efeito motor no desenvolvimento em infantes que receberam infusão contínua

Sabe-se que o parto prematuro é prejudicial tanto para a mãe quanto para o recém-nascido, pois envolvem procedimentos dolorosos, desconfortáveis e estressantes, causando uma alteração no desenvolvimento fisiológico e neurocomportamental do prematuro.

Existem estudos que apontam alterações fisiológicas, neurológicas e comportamentais, em crianças que

receberam infusão de morfina durante a prematuridade. Porém, com poucas evidências sobre os efeitos em longo prazo da sedação e analgesia para a população de recém-nascidos pré-termo. Não se encontra nenhum dado sobre o impacto do fentanil administrado na prematuridade gerando um efeito causal no neurodesenvolvimento desses bebês.

O objetivo geral do estudo é avaliar o impacto de dois regimes de administração de fentanil no neurodesenvolvimento de recém-nascidos prematuros em ventilação mecânica, por uma avaliação prospectiva de acompanhamento por dois anos.

Amostra é composta de 131 recém-nascidos prematuros em ventilação mecânica, que aleatoriamente foram alocados em dois grupos. Um grupo com infusão de fentanil contínua + bolus declarados de fentanil quando necessário; e o outro grupo com infusão de placebo contínua + bolus declarados de fentanil quando necessário. Após a alta hospitalar iniciou-se a fase de follow-up até dois anos com a idade corrigida.

Este é o primeiro estudo prospectivo dos efeitos da infusão contínua de fentanil em recém-nascidos pré-termo ventilados mecanicamente. Em conclusão, os resultados deste estudo de follow-up sugerem que o fentanil podem influenciar o desenvolvimento infantil quanto a coordenação dos olhos e das mãos.

Sara Goulart de Castro *

Referência: Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, Ferrari F, Faldella G. Follow-up at the corrected

age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation. Pain. 2017, 158 (2017) 840–845.

* Graduada em Enfermagem pela Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. Atualmente cursa o programa de pós-graduação em ciências e tecnologias da saúde, com a temática de estudo para o mestrado em fisiologia cardiovascular/fatores de riso para doenças cardiovasculares/prevenção de fatores de risco, na Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia.

Alerta submetido em 30/05/2017 e aceito em 05/06/2017.

2. Retorno ao trabalho após lesão cervical

Pós-trauma cervical (lesão chicote), voltar ao trabalho pode te fazer um bem!

Pesquisa realizada em dois centros médicos indicou que voltar ao trabalho em até duas semanas pós-intervenção terapêutica, ajuda na manutenção dos ganhos e no controle da dor. Outro fator primordial é que pacientes que não retornaram ao trabalho, tiveram seus ganhos em relação ao nível de dor e incapacidade, diminuídos.

O estudo ainda sugere de acordo com seus achados e corrobora com outros estudos que o fato de ficar sem trabalhar prejudica o estado mental dos indivíduos ficando mais suscetíveis a ansiedade, depressão, obesidade e suicídio.

Não voltar ao trabalho não implica piora e sim a não manutenção dos resultados obtidos pela reabilitação. O retorno ao trabalho é influenciado pelo grau da lesão e pelo estado metal do indivíduo, pessoas diferentes geram respostas e logicamente resultados diferentes.

Participaram do estudo 148 voluntários destes 110 concluíram o estudo, incapacitados ao trabalho de 8 a 40 semanas, estes participaram durante 7 semanas de um programa modelo para reabilitação pós lesão por chicote cervical, com follow-up de 1 ano. O estudo é comandado por Michael Sullivan pesquisador reconhecido mundialmente por desenvolver a escala de dor catastrófica (PCS), traduzida desde 1995 em mais de 25 línguas.

Nota Crítica: o modelo de reabilitação usado no estudo apesar de validado é referende a uma coleta de dados realizada em 2001 e publicado em 2006. A ciência muda a cada dia e logicamente os tratamentos avançam. Hoje quando se trata de coluna vertebral existe o modelo de Sub-Grupos originalmente chamado de *Treatment Based-Classification* (TBC), onde os pacientes são reabilitados por tratamentos que os preditores avaliativos direcionam. Pessoas com estado mental e lesões diferentes, reabilitados por condutas especificas para cada caso. Esse fato poderia mudar o desfecho de pacientes que não conseguiram voltar ao trabalho.

Frederico Igor Ribeiro Calaça *

Referências:

- Michael Sullivana,c, Heather Adamsb, Pascal Thibaultc, Emily Moorec, Junie S. Carrierec, Christian Larivie. Return to work helps maintain treatment gains in the rehabilitation of whiplash injury. Pain. 2017, 158(5): 980–987.
- Suissa S, Giroux M, Gervais M, Proulx P, Desbiens C, Delaney JA, Quail J, Stevens B, Nikolaj S. Assessing a whiplash management model: a population-based non-randomized intervention study. J Rheumatol. 2006 ; 33(3):581-7.

*Graduado em Fisioterapia Universo-GO (2010), pós graduado em Traumato-ortopedia e Desportiva PUC-GO (2012). Docente na Pós Graduação Mundo Fisio. Professor titular Pilates Motor Control. Formação nos conceitos Mulligan, Maitland, método Busquet. Fisioterapeuta na Academia Body Tech.

Alerta submetido em 30/05/2017 e aceito em 05/06/2017.

3. Meta-análise adverte que a pregabalina não previne a dor pós-operatória crônica

Evidências de artigos e estudos não publicados mostram que a pregabalina não tem eficácia analgésica

A pregabalina é um medicamento que atua diminuindo a liberação de neurotransmissores pela atuação em canais de cálcio dependentes de voltagem no sistema nervoso central, inibindo correntes de cálcio e com isso a liberação de neurotransmissores excitatórios.

Aplicando a meta-analise nos estudos publicados e também não publicados sobre Ensaios Clínicos Randomizados com aplicação da pregabalina em comparação a placebo e comparativo com Loxoprofeno, demonstram, com um alto grau de confiança, por meio da evidência cientifica disponível, o medicamento não possui aporte de eficácia na prevenção da dor pós-operatória crônica.

Os estudos não publicados demonstraram uma fraca evidência científica sobre a eficácia do medicamento aplicado no pré-operatório para prevenir dor crônica. Os

dados destes estudos divergem dos trabalhos publicados, onde se demonstra com evidência científica de força moderada, a aplicação da pregabalina pré-operatória para prevenir a dor pós-operatória crônica em pacientes que tiveram intervenção cirúrgica.

Existem poucos dados relacionados especificamente com a prevenção da dor neuropática pós-operatória crônica para apoiar quaisquer recomendações específicas. A pesquisa sugere a possibilidade de revisores e editores encorajarem os autores a relatar a incidência de dor crônica pós-operatória em seus artigos, mesmo quando não correspondem ao resultado primário, e os resultados obtidos foram negativos.

Cabe esclarecer que este foi um estudo que se diferenciou ao utilizar trabalhos não publicados que possuem evidência científica.

Algo a ser citado e alertado é que nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise avaliou o impacto da pregabalina em uma população específica potencialmente exposta. O que poderia ser uma questão do valor, possivelmente com grande potencial de uso, da pregabalina em populações em risco de dor pós-operatória, como pacientes com dor crônica pré-operatória, mas isto ainda não foi avaliado.

Weverton Vieira da Silva Rosa*

Referência: Martinez V, Pichard X, Fletcher D. Perioperative pregabalin administration does not prevent chronic

postoperative pain: systematic review with a meta-analysis of randomized trials. Pain. 2017, 158(5):775-783.

* Mestrando do Curso de Mestrado em Ciência e Tecnologias em Saúde pela Universidade de Brasilia, Faculdade de Ceilândia. Bacharel do curso de Graduação em Gestão em Saúde Coletiva pela Universidade de Brasilia. Tem experiência na produção de conteúdo para mídias digitais e edição de vídeos. Experiência em Inclusão Digital. Possui também experiência em consultoria em Planejamento e Programação em Saúde pela OPAS no Conselho Nacional de Saúde (CNS), além de atuação e pesquisas nas áreas de Doenças Raras, Politicas Publicas em Saúde, Judicialização da Saúde e Avaliação em Tecnologias da Saúde, Economia em Saúde,Tecnologias da Informação e Comunicação em Saúde, Controle Social em Saúde e Epidemiologia.

Alerta postado em: 30/05/2017 e aceito em 05/06/2017.

4. Aspectos biopsicossociais relacionados à persistência da dor em crianças e adolescentes

Baixa modulação da dor e sintomas depressivos estão relacionados com a persistência da dor

Existem fatores que podem predizer a persistência da dor musculoesquelética em crianças e adolescentes? Essa foi a pergunta que um estudo publicado na edição de maio da revista *Pain* procurou responder.

A relação entre aspectos biopsicossociais e dor crônica tem sido muito estudada nos últimos anos, diferentes pesquisas trazem que aspectos como sexo, idade avançada, ansiedade, depressão e até mesmo baixa condição econômica são fatores ligados à cronicidade da dor em adultos, todavia tais resultados não podem ser estendidos para uma população tão específica como crianças.

Estudos epidemiológicos mostram que a dor musculoesquelética persiste por um período de 1-4 anos em cerca de 30% das crianças e adolescentes e que essas crianças podem apresentar durante a fase adulta um quadro

de dor generalizada, altas taxas de ansiedade, incapacidade e consequentemente maiores gastos com saúde. Estes dados mostram que a persistência da dor nessa população não deve ser ignorada.

Nesse sentido, o estudo acompanhou crianças e adolescentes (idade entre 10 e 17 anos) que chegaram a um centro médico com queixas de dor musculoesquelética para verificar quais aspectos poderiam estar relacionados à persistência da dor, incapacidade e pior qualidade de vida em um período de quatro meses. Os seguintes aspectos foram avaliados: sexo, intensidade da dor, sintomas depressivos, qualidade do sono, catastrofização da dor, medos/antecipação ou evitamentos relacionados à dor e modulação da dor.

Os resultados mostram que no período de quatro meses, 44% das crianças apresentaram persistência da dor, o único aspecto que diferiu aqueles que apresentaram persistência da dor e aqueles que se recuperaram foi a baixa modulação da dor. Ao se relacionar os aspectos listados acima, observou-se que o sexo feminino e baixa modulação da dor foram preditores para a persistência da dor; baixa modulação da dor e sintomas depressivos para incapacidade relacionada à dor; sintomas depressivos para pior qualidade de vida. A partir do conhecimento produzido pelos autores, podemos identificar e monitorar as crianças e adolescentes que são mais susceptíveis a persistência da dor musculoesquelética e dessa forma entrar com terapias adjuntas para complementar o tratamento e ter melhores resultados.

José Roberto de Souza Junior*

Referência: Holley AL, Wilson AC, Palermo TM. Predictors of the transition from acute to persistent musculoskeletal pain in children and adolescents: a prospective study. Pain. 2017;158(5):794-801.

* Possui graduação em Fisioterapia pela Universidade Estadual de Goiás (2015). Atualmente é Fisioterapeuta na Pontifícia Universidade Católica de Goiás, faz pós-graduação em Fisioterapia Esportiva na Universidade Estadual de Goiás (UEG) e mestrado em Ciências e Tecnologias em Saúde na Universidade de Brasília (UnB).

Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

5. Mulheres sofrem mais com dores de cabeça, diz Academia Brasileira de Neurologia

O especialista José Geraldo Speciali fala sobre tipos de dor e o que as causa

Se você não tem, certamente conhece alguém que tem enxaqueca... Este tipo de dor está cada vez mais comum, e afeta principalmente as mulheres. Trazemos pra você o link de uma reportagem produzida pela EPTV de Ribeirão Preto sobre esse assunto, com dicas, explicações e comentários de importantes médicos sobre o assunto. Esperamos que gostem!

Link: http://g1.globo.com/sp/ribeirao-preto-franca/jornal-da-eptv/videos/t/edicoes/v/mulheres-sofrem-mais-com-dores-de-cabeca-aponta-academia-brasileira-de-neurologia/5901841/

Andreza Urba de Quadros

6. Agonista seletivo do receptor -opioide periférico inibe a dor sem induzir efeitos adversos

Design computacional para situações de baixo pH, como as encontradas durante um processo inflamatório

O controle da dor continua sendo um dos grandes desafios na clínica médica e também um problema de saúde publica. Analgésicos do tipo dos anti-inflamatórios e da classe dos opioides são muito utilizados e efetivos em muitos tipos de dores, contudo os mesmos apresentam efeitos colaterais significativos. De fato, a ativação excessiva dos receptores opioides induz graves efeitos adversos tanto a nível central como também intestinais. Ao longo dos anos, diversos estudos têm tentado encontrar estratégias para o desenvolvimento de drogas com menores efeitos colaterais, porém estes estudos ocorrem em um ambiente normal, onde não se tem lesão tecidual. Neste sentido, um grupo de pesquisadores alemães e americanos utilizou estratégias de química medicinal para o design racional de um agonista que ativasse seletivamente os receptores do tipo -opioide (MOR- μ-opioid receptor) em condições de baixo pH (ou seja, acidose) sem induzir efeitos adversos característicos dos agonistas MOR clássicos.

A estratégia de desenvolver uma droga em condições de acidose veio do fato de que na maioria das condições dolorosas (tais como artrite, neuropatia e dor pós-cirúrgica), estas são acompanhadas por um processo inflamatório com acidose tecidual, e esse pH baixo ativa seletivamente receptores -opioides periféricos na fonte de origem da dor, sem alterar receptores opioides que são ativados em condições fisiológicas, onde o pH é neutro (pH 7,4). No estudo publicado na revista Science, os autores realizaram primeiramente simulações computacionais utilizando dados estruturais do MOR e de seu agonista convencional fentanil como referência, para o design de um agonista seletivo de MOR que ativasse o receptor somente em condições de pH baixo. Para isso, foram realizadas alterações na molécula, trocando moléculas de hidrogênio (H) por de flúor (F), o que atrai mais prótons e assim diminui o pKa (constante de dissociação de ácidos em escala logarítmica). Após uma série de experimentos foi encontrado o candidato mais promissor, que foi denominado de NFEPP, com um pKA de 6,8. Em seguida, experimentos in vitro demonstraram que o agonista opioide NFEPP ativa vias de sinalização dependentes de MOR, preferencialmente em condições de pH baixo. Além disso, para avaliar a eficácia analgésica do NFEPP, experimentos in vivo foram realizados em ratos, utilizando dois modelos de dor clinicamente relevantes: 1) o de dor inflamatória aguda e persistente induzida por CFA; e 2) o de incisão plantar. Em ambos os modelos foi observado uma redução do pH no local (na pata afetada) quando comparado a patas que não tiveram qualquer tipo de injúria (controle). Ainda, o tratamento sistêmico com NFEPP reduziu a dor em ambos os modelos, através de um mecanismo dependente dos receptores MOR periféricos, sem alterar o limiar da pata contralateral. Por fim, os autores investigaram o efeito do agonista NFEPP em relação aos efeitos adversos tipicamente desencadeados por opioides convencionais, como o fentanil. Foram avaliados efeitos colaterais mediados

por receptores opioides centrais (recompensa, sedação, deficiência motora e depressão respiratória) ou por receptores opioides intestinais (constipação). Interessantemente, o NFEPP não induziu nenhum tipo de efeito adverso central ou intestinal, ao contrário do fentanil que desencadeia uma série de efeitos adversos.

Este estudo mostra pela primeira vez um analgésico opioide que não age em receptores periféricos ou centrais "saudáveis", ou seja, em condições fisiológicas, mas sim que atua perifericamente através da ativação seletiva de MOR no tecido injuriado, isto é, na fonte de geração da dor. Ainda é importante ressaltar que o NFEPP não produz qualquer tipo de efeito adverso. Este trabalho mostra que deve ocorrer uma mudança de paradigma na hora de design de novas drogas, buscando como alvos receptores que são especificamente ativados em condições patológicas. Neste trabalho, um novo analgésico opioide foi produzido, com eficácia semelhante ao fentanil, mas sem efeitos adversos.

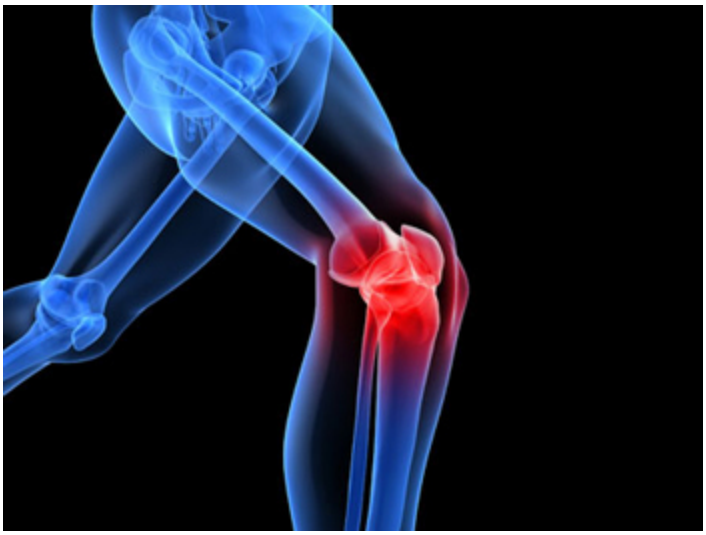
Larissa Garcia Pinto

Referência: Spahn V, Del Vecchio G, Labuz D, Rodriguez-Gaztelumendi A, Massaly N, Temp J, Durmaz V, Sabri P, Reidelbach M, Machelska H, Weber M, Stein C. A nontoxic pain killer designed by modeling of pathological receptor conformations. Science. 2017; 355(6328):966-969.

Alerta submetido em 27/03/2017 e aceito em 28/03/2017.

7. Possível papel para o NGF na dor pós-operatória ortopédica

Medida do status funcional de camundongos submetidos a artroplastia de joelho sugere NGF como alvo para analgesia



A osteoartrose (OA) é uma doença caracterizada por degeneração da cartilagem das articulações, que envolve sintomas de rigidez ao movimento, dor persistente e instabilidade articular. Como consequência desta condição são realizadas cirurgias ortopédicas como as artroplastias, que tem grande impacto em dor e funcionalidade no período pós-operatório. Assim sendo, o controle da dor pós-operatório mostra-se um ponto crucial para os pacientes

participarem da reabilitação precocemente e retornarem à função.

O controle da dor já é conhecido e realizado por anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e opioides. O objetivo do estudo foi investigar o modelo do uso do Anticorpo Monoclonal desenvolvido contra o fator de crescimento neural, chamado anti-NGF (uma alternativa medicamentosa não opioide com potencial analgésico) e os impactos no status funcional em camundongos submetidos a cirurgia ortopédica de artroplastia de joelho.

Como resultado, todos os camundongos submetidos à cirurgia reduziram o status funcional na primeira semana, porém aqueles submetidos à terapia anti-NGF apresentaram uma maior atividade espontânea quando comparado ao grupo placebo, especialmente nos 3-7 primeiros dias pós-operatórios e sobretudo no período noturno em que costumam ser mais ativos e se movimentarem mais. Dentro das atividades espontâneas destaca-se a distância movimentada e o número de episódios de alcance vertical (sentar e levantar), enquanto que a velocidade média não foi significativamente diferente entre os grupos.

É possível concluir que realizar a artroplastia leva a impactos no status funcional, especialmente na primeira semana no modelo experimental utilizados, e o uso do anti-NGF mostrou resultados satisfatórios comparado ao grupo placebo. Portanto, o modelo de dor ortopédica utilizado demonstra a participação do NGF na gênese da disfunção do status funcional.

André De Melo Andrade*

Larissa Garcia Pinto

Referência: Majuta LA, Guedon JG, Mitchell SA, Ossipov MH, Mantyh PW. Anti-nerve growth factor therapy increases spontaneous day/night activity in mice with orthopedic surgery-induced pain. Pain. 2017; 158(4):605-617.

* Graduado em Fisioterapia pela Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG); pós-graduado em Fisioterapia Esportiva pela UFMG; aluno especial do programa de mestrado em Ciência e Tecnologia em Saúde (PGTCS-UnB) pela Universidade de Brasília (UnB) na disciplina de "Redação e Publicação de Trabalhos Científicos 1".

Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

8. A perda da sinalização do receptor μ opioide em nociceptores, mas não na microglia, anula a tolerância à morfina

Estratégia para evitar tolerância e hiperalgesia induzida pelos opioides

O tratamento com opioides é o pilar principal para o alívio da dor severa e crônica, visto que melhoram aspectos sensitivos e afetivos da dor. Entretanto seu uso crônico produz graves efeitos adversos inclusive tolerância e hiperalgesia (OIH), prejudicando a analgesia e levando ao escalonamento de dose, responsável pela elevada mortalidade relacionada com opioides. Os tipos celulares e os mecanismos que levam a esses processos não estão completamente esclarecidos, o que tem impedido o desenvolvimento de terapias para maximizar e sustentar a eficácia analgésica dos opioides.

Neste estudo acharam que a ativação dos receptores μ opioides (MORs) expressos no DRG e terminais centrais dos aferentes primários iniciam o desenvolvimento de tolerância e OIH. Entretanto, demonstraram que os MORs não estão expressos na micróglia espinhal. A deleção seletiva de MORs específicos dos nociceptores eliminou a tolerância, OIH e

potenciação sináptica pró-nociceptiva de longa duração, sem alteração da antinocicepção. Além disso, a coadministração de antagonista periférico MORs com morfina foi capaz de prevenir a tolerância e OIH sem diminuir a antinocicepção em modelos de dor pós-cirúrgica e neuropática. Portanto, o estudo sugere uma nova estratégia que pode melhorar o tratamento da dor crônica maximizando o efeito analgésico sem produzir tolerância nem hiperalgesia induzida por opioides.

Erika Ivanna Araya Pallarés

Referência: Corder G, Tawfik VL, Wang D, Sypek EI, Low SA, Dickinson JR, Sotoudeh C, Clark JD, Barres BA8, Bohlen CJ, Scherrer G. Loss of μ opioid receptor signaling in nociceptors, but not microglia, abrogates morphine tolerance without disrupting analgesia. Nat Med. 2017; 23(2):164-173.

Alerta submetido em 12/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

9. Novo inibidor da proteína quinase G-1α no tratamento da dor

Achados referentes ao fármaco N46 como agente antinociceptivo são encorajadores

A importância da proteína quinase G-1α (PKG-1α) na mediação da dor tem sido bem documentada em estudos de hiperalgesia. Essas descobertas sustentam fortemente a ideia de que um inibidor da PKG-1α pode aliviar a dor. Além disso, uma vez que os neurônios que contêm a PKG-1α estão nos gânglios periféricos, o inibidor não precisa entrar no SNC. O PKG-1 Rp-8-pCPT-cGMPS (RPG), inibidor de tal enzima, reprimiu significativamente a hiperalgesia e a alodinia em modelos experimentais utilizando ratos. Atualmente, não existe um inibidor efetivo da PKG-1α para o

desenvolvimento de fármacos. Os compostos de ação similar ao RPG não possuem alta potência, são acompanhados de efeitos não específicos e apresentam perfis farmacocinéticos muito fracos, sendo então necessária a síntese de novos compostos inibidores de PKG-1α como o N46.

Os resultados obtidos nesse estudo apontam o N46 como um analgésico eficaz na dor associada à PKG-1α, pois apenas uma dose de N46 pode aliviar a dor por um longo período, sugerindo que a exposição a longo prazo pode não ser necessária.

O N46 não afetou a perna contralateral nem o controle motor, indicando que seus efeitos não são sistêmicos, o que é consistente com o fato de a PKG-1α estar ausente dos neurônios motores. Apesar de o N46 estar presente no coração dos ratos minutos após a aplicação do mesmo, não foram encontradas evidências de efeitos a curto prazo.

A molécula sintetizada mostrou-se capaz de aliviar as hipersensibilidades mecânicas e térmicas induzidas por capsaicina, o que sugere que a inibição da PKG-1α pode aliviar a dor inflamatória que surge em resposta ao TRPV1.

Filipe Almeida Carvalho Gonzaga*

Referência: Sung YJ, Sofoluke N, Nkamany M, Deng S, Xie Y, Greenwood J, Farid R, Landry DW, Ambron RT.A novel inhibitor of active protein kinase G attenuates chronic inflammatory and osteoarthritic pain. Pain. 2017;158(5):822-832.

* Graduado em Farmácia pela Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia.

Alerta submetido em 13/06/2017 e aceito em 13/06/2017.

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Falecido em 2016 e formado em medicina, foi docente do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP e idealizador deste Projeto DOL

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor

- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia e Membro da Comissão de Ética no Uso de Animais da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: irschivo@hotmail.com

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Biomédica, mestre e doutora em farmacologia

- Principal área de interesse: neuroimunologia e psicofarmacologia

- E-mail: sabrina.lisboa@gmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas

- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em terapia antálgica e cirurgia funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutor em clínica cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (2016), atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.

- E-mail: serguey@usp.br

Conselho Editorial

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: alopesusp@hotmail.com

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

- Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor crônica

- E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

- Bióloga

- Principal área de interesse: dor neuropática, dor neuropática diabética

- E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

- Doutorado em bioquímica e pós-doutorado em farmacologia

- Principal área de interesse: farmacologia, bioquímica e biologia molecular

- E-mail: cassia.regina@ufu.br

- **Dênis Augusto Santana Reis**

- Bacharel em Biomedicina pela UEL, mestre em Farmacologia pela FMRP-USP e discente do curso de Direito na UEL

- Principal área de interesse: dor neuropática, mecanismo de ação de fármacos, impacto econômico e social da dor

- E-mail: denisaugusto.sr@gmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**
    - Adriele Alves Santos
    - Amanda de Araujo Fonseca

- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Giovanna O. de Brito
- Gleidson Tavares Lima - **Desenvolvedor do livro em formato digital.**
- Leonardo Gomes Oliveira da Silva
- Letícia Menezes Rodrigues
- Mariana Miranda da Costa
- Mirelle Falcão Barreto
- Thaise Loyanne Felix Dias
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Erika Ivanna Araya Pallarés**

- Farmacêutica, especialista em farmácia clínica, mestranda em farmacologia (UFPR)

- Principal área de interesse: farmacologia da dor

- E-mail: erikaiaraya@gmail.com

- **Francisco Fábio Bezerra de Oliveira**

- Graduação em Fisioterapia, mestre em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará e doutorando em Farmacologia pela UFC

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: fabiobezerra18@gmail.com

- **Janaína de Andrade Pereira**

- Graduanda em Ciências Farmacêuticas (UNAERP)

- Principal área de interesse: dor e inflamação

- E-mail: janaina.andradep@gmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG

- Principal área de interesse: farmacologia da Inflamação e da dor

- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Bacharel e Licenciada em Química/UFPEL, Mestrado e doutorado em Bioquímica/UFC

- Principal área de interesse: química da dor

- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP e Pós-doutora pela FCFRP-USP. Atualmente, é pós-doutoranda do King's College London, Reino Unido

- Principal área de interesse: dor inflamatória

- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

- Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília

- Principal área de interesse: dor e analgesia

- E-mail: mani@unb.br

- **Mateus Fortes Rossato**

- Farmacêutico, mestre e doutor em bioquímica, pós-doutorando em farmacologia

- Principal área de interesse: dor, neurotransmissão, sinalização celular, desenvolvimento de novos fármacos

- E-mail: mateus.rossato@gmail.com

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

- Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor neuropática

- E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

- Farmacêutico Industrial (UFF), Doutor em farmacologia (FMRP-USP), Pós-graduando no MBA executivo de Gestão em Saúde na Fundação Getúlio Vargas, Professor da Faculdade Estácio do Amazonas.

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

- Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia

- Principal área de interesse: inflamação e dor Inflamatória

- E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: dor

- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

Capas e demais figuras

Licensed under CC BY-SA 4.0

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo